

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—51289

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 491/22
// (C 07 D 491/22
209/00
221/00
311/00)

識別記号
庁内整理番号
8115—4C
7132—4C
6675—4C
7169—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)3月24日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮ 新規な 9-置換-カンプトテシン誘導体

12号

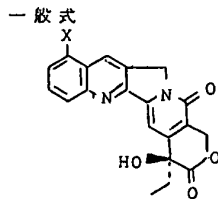
⑯ 特 願 昭57—160945
⑰ 出 願 昭57(1982)9月17日
⑱ 発 明 者 宮坂貞
横浜市緑区青葉台1丁目27番11
号
⑲ 発 明 者 沢田誠吾
東京都世田谷区奥沢5丁目26番

⑲ 発 明 者 野方健一郎
小金井市桜町2丁目7番24号
⑲ 発 明 者 務台方彦
東大和市清水4丁目988番地
⑲ 出 願 人 株式会社ヤクルト本社
東京都港区東新橋1丁目1番19
号
⑲ 代 理 人 弁理士 南孝夫

明 細 書

1. 発明の名称 新規な 9-置換-カンプトテシン誘導体

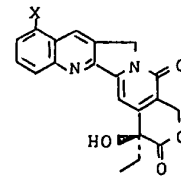
2. 特許請求の範囲



〔式中 X はアミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ヒドロキシル基、-OR 基 (R はアシル基、又は低級アルキル基 (ただし、メチル基を除く) を示す) 又はハロゲン原子〕で表わされる新規なカンプトテシン誘導体。

3. 発明の詳細なる説明

本発明は新規なカンプトテシン誘導体に関する。更に詳しく言えば、本発明は、一般式



〔式中 X はアミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基、ヒドロキシル基、-OR 基、(R はアシル基、又は低級アルキル基 (ただし、メチル基を除く) を示す) 又はハロゲン原子〕で表わされる新規なカンプトテシン誘導体に関するものである。

カンプトテシンは落葉楠木喜樹 (Camptotheca acuminata Nyssaceae) 等から抽出・単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速且つ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病 L1210 ラットウオーカー 256 肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有す

るために、医薬品としての有用性がおのずから、制限されている現状にある。

そこで、このカンプトテシンを化学的に他の物質に変換することすなわち、カンプトテシン誘導体に変えることにより、制ガン活性を保持しながら、毒性の低下を図るという試みが従来なされて来た。

しかしながら、カンプトテシンそれ自体が各種有機溶剤に難溶であることや、カンプトテシンがその化学構造中に有するヘテロ環に由来して親電子置換反応に対する抵抗性を有することなどの理由で、誘導体に変換するのにも、種々の障害があり、机上で企図するほどに新規な誘導体を得ることは容易ではないのが実情である。

本発明者らは、先に10-ニトロ-又は11-ニトロ-カンプトテシンを得ることに成功し、これらのニトロ体より種々の10位置換または11位置換のカンプトテシン誘導体を合成した。

さらにまた、本発明者らは、カンプトテシンの9位置換誘導体の活性の興味から9位の化学

的修飾について実験研究したところ、カンプトテシンを硫酸中、硝酸で注意深くニトロ化を行うと定量的にニトロ化が進行し、得られるモノニトロ化体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると60~70%の既知の12-ニトロカンプトテシンと共に新規な9-ニトロカンプトテシンが30~40%の良好な収率で得られることを見出した。そして、この9-ニトロカンプトテシンを出発原料にして種々の新規な9位置換カンプトテシン誘導体の合成に成功した。本発明はかかる知見に基づいてなされたものである。

以下に、本発明を詳細に説明する。まず、本発明に係る新規物質の9-置換カンプトテシンを製造するための出発物質である9-ニトロカンプトテシンは以下の方法によつて製造することができる。

カンプトテシンを濃硫酸に溶解し、氷冷下、これにカンプトテシンに対して数倍当量の濃硝酸をゆつくりと加え、その後、室温で攪拌する

と、24~72時間で反応が終了する。反応液を数倍量の水にあげ、クロロホルムで数回抽出する。このクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧乾固し、残留物を約100倍量のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で分離精製すると、60~70%の12-ニトロカンプトテシンと共に30~40%の収率で9-ニトロカンプトテシンが得られる。

この9-ニトロカンプトテシンを出発原料にして以下の如き方法により、本発明に係る新規な9-置換カンプトテシンを製造することができる。

9-ニトロカンプトテシンは塩酸中で鉄、又は錫等の金属による還元又は接触還元を行うことによりそのニトロ基はアミノ基に変換され、定量的に対応する9-アミノ体を得ることができる。これらの9-アミノ体はそのアミノ基をアシル化あるいはアルキル化することにより9-アシルアミノ体又は9-アルキルアミノ体へ

導くことができる。この9-アミノ体はまたジアゾニウム塩に導くことによりそのアミノ基を種々の他の官能基に変換することができる。例えば、この9-アミノ体を硫酸水溶液中でジアゾ化し、次いで加熱することにより9-ヒドロキシ置換体に、また、そのヒドロキシル基をナシル化またはアルキル化することにより9-アシロキシ体又は9-アルコキシ体に変換することができる。また、上記のジアゾニウム塩をメタノールで処理することにより9-メトキシ置換体を得ることができる。また、上記の9-アミノ体を塩酸中又は臭化水素酸中でジアゾ化し、次いで塩化第一銅又は臭化第一銅で処理することにより9-クロロカンプトテシン又は9-ブロモカンプトテシンを得ることができる。

以下に本発明の実施例を掲げるが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

出発物質9-ニトロカンプトテシンの製造例

カンプトテシン(3.00g, 8.62mmol)を濃硫酸(150ml)に溶かし、氷冷下、61%硝酸(d :

1.38)(3.23ml, 4.310mmol)を攪拌しながら、ゆつくり滴下する。滴下終了後、室温で4日間攪拌する。反応液を氷水(1500ml)で希釈し、クロロホルムで抽出(1500ml×3)する。このクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃)にて精製すると12-ニトロカンブトテシン(2.230mg, 65.7%)とともに9-ニトロカンブトテシン(1.062mg, 31.3%)が得られる。

m.p. 190~192℃(分解)(AcOEtより)

MS: m/e 393[M⁺](C₂₀H₁₅N₃O₆=393)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3400, 1740, 1655, 1600, 1525, 1460, 1382, 1340, 1230, 1150, 1050

NMR(DMSO-d₆中)δ: 0.89(3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 1.88(2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5.34(2H, s, C-5-H), 5.43(2H, s, C-17-H), 6.52(1H, s, C-20-OH), 7.39(1H, s, C-14-H), 8.02(1H, m, C-11-H), 8.47~8.59(2H, m, C-10-HおよびC-12-H), 9.15(1H, s, C-7-H)

する。その後、溶媒を減圧乾固すると、標記化合物(9mg, 79.4%)が得られる。

MS m/e: 405[M⁺](C₂₂H₁₉N₃O₅=405)

NMR(DMSO-d₆中)δppm: 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.88(2H, q, J=7.5Hz), 2.11(3H, s), 5.22および5.41(two 2H's, s), 6.43(1H, s), 7.22(1H, s), 7.30~7.80(3H, m), 8.85(1H, s), 10.52(1H, s)。

実施例 3

9-ジメチルアミノカンブトテシンの製造

実施例1で得られた9-アミノカンブトテシン(10mg, 0.028mmol)をアセトン(10ml)に懸濁させ、これに無水炭酸カリウム(30mg)とヨウ化メチル(1ml)とを加え室温で30分攪拌する。その後、不溶物を濾過により除き、濾液を乾固すると標記化合物(8mg, 72.9%)が得られる。

MS m/e: 391[M⁺](C₂₂H₂₁N₃O₄=391)

実施例 4

9-ヒドロキシカンブトテシンの製造

9-ニトロカンブトテシン(100mg, 0.254

実施例 1

9-アミノカンブトテシンの製造

9-ニトロカンブトテシン(100mg, 0.254mmol)をエタノール(30ml)、ジオキサン(20ml)の混合溶媒に溶解し、酸化白金(20mg)を加え、1時間、常温、常圧で接触還元する。触媒を濾去し、溶媒を減圧乾固すると標記化合物が定量的に得られる。

MS: m/e 363[M⁺](C₂₀H₁₇N₃O₄=363)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3490, 3390, 1745, 1650, 1605, 1690, 1685, 1160, 810

NMR(DMSO-d₆中)δppm: 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.86(2H, q, J=7.5Hz), 5.23(2H, s), 5.38(2H, d, J=7.5Hz), 6.75~8.22(5H, m), 7.33(1H, s), 8.81(1H, s)。

実施例 2

9-アセトアミノカンブトテシンの製造

実施例1で得られた9-アミノカンブトテシン(10mg, 0.028mmol)をクロロホルム(20ml)に懸濁させ、これにピリジン(0.5ml)と無水酢酸(0.1ml)を加え、室温で1時間攪拌

(mmol)を接触還元し得られる9-アミノカンブトテシンを10%硫酸に溶かし、氷塩浴下、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム(19mg, 0.280mmol)の水溶液をゆつくり加え、その後、15分間攪拌し、次に、反応液を熱水(100ml)中に注ぎ、30分間煮沸還流する。反応液を氷水(100ml)で希釈し、クロロホルム(100ml)を加え振とうする。析出した沈殿を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、標記化合物(32mg, 34.5%)が得られる。

m.p. >300℃(Pyridine-CH₃OHより)

MS m/e: 364[M⁺](C₂₀H₁₆N₂O₅=364)

NMR(DMSO-d₆中)δppm: 0.92(3H, t, J=7.5Hz), 1.87(2H, q, J=7.5Hz), 5.25および5.40(two 2H's, s), 7.10~7.75(3H, m), 7.36(1H, s), 8.84(1H, s)。

実施例 5

9-アセトキシカンブトテシンの製造

実施例4により得られた9-ヒドロキシカンブトテシン(10mg, 0.027mmol)をクロロホルム(20ml)に懸濁し、これにピリジン(1ml)

と無水酢酸 (0.2 ml) を加え室温で2時間攪拌する。その後、溶媒を減圧乾固すると標記化合物 (9mg, 82.1%) が得られる。

m.p. 205~207°C (CHCl₃-n-hexane)

MS m/e; 406[M⁺] (C₂₂H₁₈N₂O₆=406。)

NMR(DMSO-d₆ 中) δppm; 0.90(3H, t, J=7.5Hz), 1.90(2H, q, J=7.5Hz), 2.12(3H, s), 5.27(2H, s), 5.39(2H, s), 6.41(1H, s), 7.40(1H, s), 7.40~8.23(3H, m), 8.71(1H, s)。

実施例 6

9-エトキシカンブトテシンの製造

実施例4により得られた9-ヒドロキシカンブトテシン (50mg, 0.137mmol) を DMF (10ml) に溶解し、これに無水炭酸カリウム (50mg) と臭化エチル (2ml) を加え室温で5時間攪拌する。その後、濾過により不溶物を除き、濾液を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると、標記化合物 (35mg, 65.2%) が得られる。

m.p. 218~221°C (CH₂Cl₂ より)

J=7.5Hz), 3.70(2H, t, J=7.5Hz), 5.26および5.39(two 2H's, s), 6.42(1H, s), 7.31(1H, s), 7.00~7.80(3H, m), 8.75(1H, s)。

実施例 8

9-クロロカンブトテシンの製造

9-ニトロカンブトテシン (100mg, 0.254mmol) を接触還元して得られる9-アミノカンブトテシンを14%塩酸 (8ml) に溶かし、氷塩浴下、攪拌しながら、亜硝酸ナトリウム (19mg, 0.280mmol) の水溶液を徐々に加えていく。滴下終了後、15分間攪拌したのち、このジアゾニウム塩水溶液を60~70°Cに加熱した塩化第一銅 (125mg, 1.270mmol) の18%塩酸水溶液 (10ml) 中に、徐々に滴下していく。滴下終了後、1時間攪拌を続ける。反応液を氷水 (200ml) で希釈し、クロロホルムで抽出 (150ml×3) する。このクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧留去すると、標記化合物 (37.5mg, 38.5% yield) が得られる。

m.p. 257~260°C (分解) (AcOEtより)

MS m/e; 392[M⁺] (C₂₂H₂₀N₂O₅=392。)

NMR(DMSO-d₆ 中) δppm; 0.89(3H, t, J=7.5Hz), 1.38(3H, t, 7.5Hz), 1.87(2H, q, J=7.5Hz), 3.88(2H, q, J=7.5Hz), 5.27および5.40(two 2H's, s), 6.45(1H, s), 7.33(1H, s), 7.09~7.78(3H, m), 8.82(1H, s)。

実施例 7

9-ヒドロキシカンブトテシンの製造

実施例4で得られた9-ヒドロキシカンブトテシン (50mg, 0.137mmol) を DMF (10ml) に溶解し、これに無水炭酸カリウム (50mg) と臭化ヒ-ブチル (2ml) とを加え、室温で5時間攪拌する。その後、濾過により不溶物を除き、濾液を減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物 (42mg, 73.0%) が得られる。

m.p. 236~238°C (CH₂Cl₂-CH₃OH より)

MS m/e; 420[M⁺] (C₂₄H₂₄N₂O₅=420)

NMR(DMSO-d₆ 中) δppm; 0.91(3H, t, J=7.5Hz), 1.02(3H, t, 7.5Hz), 1.10~1.18(4H, m), 1.90(2H, q,

MS: m/e 382[M⁺], 384[M+2] (C₂₀H₁₅N₂O₄Cl=382)
IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3430, 1735, 1655, 1605, 1585, 1230, 1150, 1045

NMR(DMSO-d₆ 中) δ: 0.88(3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃), 1.87(2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5.32(2H, s, C-5-H), 5.43(2H, s, C-17-H), 6.51(1H, s, C-20-OH), 7.37(1H, s, C-14-H), 7.83~7.89(2H, m, C-10-H および C-12-H), 8.12~8.24(1H, m, C-11-H), 8.93(1H, s, C-7-H)

実施例 9

9-ブロモカンブトテシンの製造

9-ニトロカンブトテシン (100mg, 0.254mmol) を接触還元して得られる9-アミノカンブトテシンを15%臭化水素水 (8ml) に溶かし、氷塩浴下、攪拌しながら、亜硝酸ナトリウム (19mg, 0.280mmol) の水溶液を徐々に加えていく。滴下終了後、15分間攪拌したのち、このジアゾニウム塩水溶液を60~70°Cに加熱した臭化第一銅 (182mg, 1.270mmol) の24%臭化水素水溶液 (10ml) 中に、徐々に滴下し

特開昭59- 51289(5)

ていく、滴下終了後、1時間攪拌を続ける。反応液を氷水(200ml)で希釈し、クロロホルムで抽出(150ml×3)する。このクロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧留去すると、標記化合物(63mg、58.0%収率)が得られる。

m.p. 260~262℃(分解)(AcOEtより)

MS: m/e 426[M⁺], 482[M+2] (C₂₀H₁₅N₂O₄Br=426)

IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430, 1735, 1655, 1605, 1585, 1235,

1160, 1045

NMR(DMSO-d₆中)δ: 0.89(3H, t, J=7Hz, -CH₂CH₃),

1.87(2H, q, J=7Hz, -CH₂CH₃), 5.33(2H, s, C-5-H),

5.43(2H, s, C-17-H), 6.52(1H, s, C-20-OH), 7.37

(1H, s, C-14-H), 7.78(1H, t, J=8Hz, C-11-H),

8.03~8.87(2H, m, C-10-H および C-12-H), 8.88

(1H, s, C-7-H)

参考例

9-メトキシカンブトテシンの製造

9-ヒドロキシカンブトテシン(20mg、0.055 mmol)をメタノールに懸濁させ、これに0.6%

ジアゾメタンエーテル溶液(10ml)を加え、室温で3時間攪拌する。その後、溶媒を減圧乾燥すると標記化合物(21mg、100%)が得られる。

m.p. 226~228℃(分解)(CH₂Cl₂-CH₃OHより)

MS: m/e 378[M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅=378)

IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 1750, 1655, 1610, 1590, 1365, 1265, 1230, 1195, 1155, 1140, 1105, 810

NMR(DMSO-d₆中)δ: 0.89(3H, t, J=8Hz, -CH₂CH₃),

1.87(2H, q, J=8Hz, -CH₂CH₃), 4.04(3H, s, C-9-

OCH₃), 5.25(2H, s, C-5-H), 5.42(2H, s, C-17-H),

6.49(1H, s, C-20-OH), 7.10~7.19(1H, m, C-11-H),

7.32(1H, s, C-14-H), 7.73~7.76(2H, m, C-10-H お

よび C-12-H), 8.83(1H, s, C-7-H)

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 孝 夫

